

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 23
"DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA



TUMOR RESIDUAL DE ADENOCARCINOMA DE CERVIX EN
PIEZAS DE HISTERECTOMIA ABDOMINAL POSTERIOR AL
TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA POR ESTADIO IIB.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. CRISTINA RODRIGUEZ VILLAPREAL

MONTERREY, NUEVO LEON

FEBRERO 2007

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 23
"Dr. Ignacio Morones Prieto"
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA



TUMOR RESIDUAL DE ADENOCARCINOMA DE CERVIX EN PIEZAS DE
HISTERECTOMIA ABDOMINAL POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON
RADIOTERAPIA POR ESTADIO IB - IIB.

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. CRISTINA RODRIGUEZ VILLARREAL.

ASESOR TEMATICO

DR. MANUEL ISMAEL GONZALEZ GERONIZ.

ASESOR METODOLOGICO

DR. RAUL CORTES FLORES.

MONTERREY, N.L.

R-2006-1905-32

FEBRERO, 2007

INDICE

Capítulo	Página
1. Tumor residual de adenocarcinoma de cervix en piezas de histerectomía realizadas en la UMAE No. 23 en el periodo de mayo del 2005 a diciembre del 2006 posterior al tratamiento con radioterapia por estadio Ib – IIb.	
Resumen	2
Introducción	3
Planteamiento del problema	7
Justificación	8
Objetivos	9
2. Metodología de la investigación	
Diseño del estudio	10
Criterios de inclusión	10
Criterios de exclusión	10
Criterios de eliminación	10
3. Resultados	11
4. Tabla	13
5. Discusión	14
6. Bibliografía	16

RESUMEN

Se revisó una serie de 12 casos de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de cervix en estadio Ib a IIb que recibieron radioterapia y posteriormente fueron sometidas a histerectomía abdominal para identificar la prevalencia de tumor residual en las piezas de patología, para determinar si se justifica someter a las pacientes a los riesgos quirúrgicos que se pueden presentar en una cirugía donde hay cambios en los tejidos producidos por la radioterapia. Las histerectomías fueron realizadas en la UMAE No. 23, en el departamento de oncología en el periodo de mayo del 2005 a diciembre del 2006. Es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo. La población en estudio fueron las pacientes con adenocarcinoma de cervix estadio Ib y IIb que fueron tratadas en forma combinada con radioterapia y cirugía. Los casos fueron etapificados acorde al sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

Se trataron a 9 pacientes en etapa IIb, 1 en etapa Ib2 y 2 en etapa Ib1. En siete pacientes no se encontró actividad tumoral en las piezas quirúrgicas, de las cuales 6 se encontraban en estadio IIb y una en Ib1. Cuatro casos presentaron tumor residual, 3 eran etapa IIb y 1 en etapa Ib2. Como complicación tardía se presentó fistula vesico-vaginal en un caso. Se difirió una cirugía en una paciente de 82 años que presentó bradicardia.

Podemos concluir que el protocolo de tratamiento del adenocarcinomas de cervix en etapa clínica Ib o IIb no puede ser modificado hasta no estudiar un mayor número de casos en estadio Ib1-2 y IIa-b donde se pueda demostrar que el estadio y grado de diferenciación del tumor son los factores más importantes para la respuesta al tratamiento con radioterapia y no a su baja radiosensibilidad.

INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública a nivel mundial, que afecta con mayor intensidad a mujeres de habla hispana y en particular a las latinoamericanas en edad productiva en forma considerable, es la causa número uno de mortalidad por neoplasia maligna en las mujeres de países en desarrollo. Se estima que la tasa de incidencia del cáncer cervicouterino desde 1980 se ha incrementado considerablemente y que desde ese mismo año ocupa la segunda causa de muerte en todo el mundo. Durante 1990 se registró en México una tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino de 5.27 x 100,000 habitantes, la cual se incrementó a 12.4 x 100,000 habitantes en seis años (1). En un estudio de 11,157 pacientes los principales tipos histológicos fueron el carcinoma de células escamosas en un 83.8% y el adenocarcinoma en un 12.6% (2). Se etapifican según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia en la cual se denominan a los estadios como 0, I, II, III y IV. El estadio 0 carcinoma in situ. En el estadio I el carcinoma se limita al cuello uterino: la carcinoma invasivo identificado sólo microscópicamente, la invasión se limita a la invasión estromal con una profundidad máxima de 5 mm. y no más ancha de 7 mm.; la 1 invasión estromal no mayor de 3 mm. de profundidad y no más ancha de 7 mm., la 2 invasión estromal mayor de 3 mm. y no mayor de 5 mm., y no más ancha de 7 mm., Ib lesiones clínicas limitadas al cervix o preclínicas mayores al estadio Ia; Ib 1 lesiones clínicas no mayores de 4 cm. de tamaño, Ib2 lesiones clínicas mayores de 4 cm. de tamaño. El estadio II tiene afección vaginal excluyendo el tercio inferior o infiltración de los parametrios sin llegar a las paredes laterales: IIa con afección de la vagina sin evidencia de afectación parametrial, IIb afección de los parametrios sin afectación de la pared lateral. Estadio III con afectación del tercio inferior de la vagina o extensión a la pared lateral de la

pelvis. Deben incluirse todos los casos con hidronefrosis o riñones mudos: IIIa afectación del tercio inferior de la vagina sin llegar a la pared lateral de la pelvis si están afectados los parametrios, IIIb con extensión hacia la pared lateral de la pelvis y/o hidronefrosis o riñones mudos. Estadio IV con extensión por fuera de los límites del tracto reproductor: IVa afectación de la mucosa de la vejiga o del recto, IVb Metástasis a distancia o enfermedad por fuera de los límites de la pelvis verdadera (3).

Poco se conoce respecto a la historia natural temprana del adenocarcinoma cervical. Diversos problemas que conciernen al diagnóstico y tratamiento, en particular el criterio de microinvasión ya que es uno de los factores predictores de metástasis a los nódulos linfáticos y de recurrencia (4). Recientemente se ha publicado el incremento de la incidencia de adenocarcinoma de cervix hasta un 20%, en forma particular en mujeres jóvenes (5). Esto se debe a los programas de screening para el diagnóstico en estadios tempranos del cáncer cervicouterino y a que se ha mejorado el reconocimiento de la enfermedad en las citologías y/o colposcopia (6). Se implica en la patogénesis del carcinoma escamoso de cervix la infección por virus del papiloma humano (VPH), pero no se relacionaba con el adenocarcinoma. En estudios recientes se ha demostrado la presencia del virus de papiloma humano en los tumores de adenocarcinoma de cervix (7). Y se ha caracterizado el perfil genético del adenocarcinoma de cervix por una mutación del gen K-ras, sobre la expresión del gen p53, asociado a la presencia de DNA del virus del papiloma humano 16 y 18 (8). La edad promedio de presentación es de 50 años, actualmente reporta un incremento en mujeres menores de 35 años. El principal síntoma es la metrorragia en un 73%, seguido por leucorrea en un 17%. La demora entre el primer síntoma y la consulta es mayor a 6 meses. Es más frecuente en multíparas, que en nulíparas. Algunos autores añaden a los factores de riesgo la obesidad, hipertensión y la diabetes mellitus. El

incremento de la incidencia del adenocarcinoma se relaciona con el uso de anticonceptivos orales mayor a 10 años (9). El adenocarcinoma de cervix tiene un peor pronóstico a causa de su prematura diseminación y su baja radiosensibilidad en comparación con el tipo histológico de células escamosas (10). De acuerdo a diversos autores el subtipo histológico no influye como factor pronóstico del adenocarcinoma. Kligore y cols., reportan que el pronóstico no depende de la radiorresistencia si no del grado de diferenciación y tamaño del tumor (11). El crecimiento del adenocarcinoma de cervix involucra el segmento uterino y se presentan con un mayor tamaño comparado con los tumores de células escamosas, esto puede explicar la diferencia observada en la supervivencia entre los dos tipos histológicos y la superioridad de la cirugía o terapia combinada sobre la radiación sola en el adenocarcinoma. El control de la enfermedad pélvica es la mejor medida de evaluar la radiosensibilidad de los tumores escamosos y los adenocarcinomas (12). El tratamiento para el adenocarcinoma en estadio Ia1 es la histerectomía simple extrafascial e histerectomía radical tipo II para el estadio Ia2. Goodman y cols., reportan que las pacientes en estadio Ib tratadas con radioterapia sola no presentan recurrencia con un control pélvico de un 100% (13). Los adenocarcinomas en estadios Ib a IIa, tienen una mayor supervivencia con el tratamiento de radiación preoperatoria seguida de histerectomía extrafascial. La supervivencia a 5 años es de 75% y 90% en el tratamiento combinado en estadios Ib y IIa respectivamente. Se reporta un 33% de tumor residual en especímenes quirúrgicos posterior a la radioterapia, por lo que la radioterapia local sola en estadios IIa tiene un papel limitado (14). El carcinoma cervical residual en los especímenes de histerectomía es dependiente de cuatro factores: el tamaño del tumor primario, la dosis de radiación, el tiempo entre la radioterapia-cirugía y el número de secciones obtenidas del espécimen para el estudio de patología. La dosis de radiación

se individualiza de acuerdo a la edad de la paciente, tamaño del tumor, estadio de la enfermedad, geometría de los órganos pélvicos, antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica o cirugía (15). La supervivencia a 5 años en el adenocarcinoma cervix esta relacionado con el estadio de la enfermedad, grado de diferenciación y la presencia de metástasis (16, 17). Se reporta una incidencia de complicaciones del 16% en la radioterapia sola en contraste de un 11.3 % en la radioterapia preoperatorio seguida por la histerectomía (18). Las principales complicaciones en el tratamiento combinado son lesiones genitourinarias o gastrointestinales (19).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las pacientes tratadas en la UMAE No. 23 del IMSS por diagnóstico de adenocarcinoma cervix en etapa clínica Ib a IIb son tratadas con radioterapia y/o braquiterapia, y posteriormente son sometidas a histerectomía abdominal por tener riesgo elevado de tumor residual, debido a que este tipo histológico de tumores presenta una invasión rápida y se presenta una baja radiosensibilidad en comparación con los carcinomas de células escamosas de cervix.

Por lo que se desea conocer cuantas de nuestras pacientes tratadas con radioterapia y posteriormente histerectomía extrafascial presentan actividad tumoral en las piezas de patología. En caso de no encontrarse tumor residual se podría analizar el cambiar el protocolo de tratamiento de este tipo de tumores y solo recibir radioterapia para evitar los riesgos quirúrgicos de la histerectomía como son hemorragia, lesión vascular o visceral.

Se revisaran los resultados anatomopatológicos de piezas quirúrgicas de histerectomía abdominal de mayo del 2005 a diciembre del 2006 en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de cervix sometidas a radioterapia y posteriormente a cirugía por etapa clínica Ib a IIb, para conocer la presencia de tumor residual.

De lo anterior surgen las siguientes preguntas:

En pacientes con adenocarcinoma de cervix en etapa clínica Ib y IIb que fueron tratadas en forma combinada con radioterapia e histerectomía abdominal

¿Existe tumor residual en la pieza quirúrgica?

¿ Se debe realizar histerectomía a las pacientes con adenocarcinoma de cervix tratadas con radioterapia en estos estadios?

JUSTIFICACION

El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más frecuente del cáncer cervicouterino y la mayoría de los casos se diagnostican en etapas clínicas avanzadas por no presentar sintomatología. Las pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de cervix en estadio Ib a IIb deben ser tratadas con radioterapia y/o braquiterapia, y posteriormente ser sometidas a histerectomía por la posibilidad de persistencia de actividad tumoral, la cual se relaciona con su rápida extensión y/o a su baja radiosensibilidad.

Se desea conocer la prevalencia de tumor residual en las piezas de histerectomía, para determinar si en el protocolo de tratamiento de los tumores de adenocarcinoma de cervix en estadio Ib a IIb debe de ser radioterapia e histerectomía complementaria o radioterapia sola.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la presencia de tumor residual en piezas quirúrgicas de histerectomía abdominal realizadas de mayo del 2005 a diciembre del 2006 en pacientes con adenocarcinoma de cervix en etapa clínica Ib y IIb que recibieron radioterapia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer si en las pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de cervix estadio Ib a IIb posterior a recibir radioterapia requieren ser sometidas a histerectomía abdominal.

Evaluar si se pueden evitar los riesgos quirúrgicos de la histerectomía al no encontrar tumor residual en las piezas de patología.

PACIENTES Y METODO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo (serie de casos) en la Unidad Medica de Alta Especialidad No. 23 del IMSS en Monterrey, Nuevo León. La población en estudio fueron las pacientes a quienes se les realizó histerectomía abdominal posterior al tratamiento de radioterapia por adenocarcinoma de cervix estadio Ib y II b en el periodo de mayo del 2005 a diciembre del 2006.

La etapificación fue establecida de acuerdo a la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia,

Se obtuvieron datos del expediente clínico y se registró la edad de la paciente, resultados de citología y biopsias cervicales. Se incluyeron a las pacientes con estadio Ib hasta IIb, que fueron enviadas a radioterapia y posteriormente sometidas a histerectomía abdominal y se evaluaron los hallazgos histopatológicos reportados.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con adenocarcinoma de cervix estadio Ib o IIb tratadas con radioterapia e histerectomía extrafascial.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con carcinoma de cervix de células escamosas.
2. Pacientes con adeocarcinoma de cervix en estadio Ia, o mayor a IIb

Criterios de eliminación

1. Aquellos casos en los que por no ser clara la información del expediente clínico no sea confiable lo reportado.

RESULTADOS

En el periodo de mayo del 2005 a diciembre del 2006 se atendieron en la consulta externa del servicio de Oncología de la UMAE No. 23 del IMSS a 401 pacientes con diagnostico de cáncer cervicouterino, de los cuales un 90% fueron del tipo histológico de células escamosas y un 10 % tipo adenocarcinoma.

Del periodo ya mencionado se revisaron los expedientes de 12 pacientes con adenocarcinoma de cervix en etapa clínica Ib y IIb que fueron radiados y posteriormente sometidas a histerectomía abdominal. La edad promedio de las pacientes fue de 53 años (rango de 37 a 82 años). Se encontraron 9 pacientes en etapa clínica IIb, solo 1 en etapa clínica Ib2 y 2 en etapa clínica Ib1. La Tabla 1 muestra pacientes, estadio, tratamiento y presencia de tumor residual

De las tres pacientes con etapa IIb en que se demostró tumor residual, dos recibieron radioterapia/braquiterapia e histerectomía posterior, la primera de 46 años presentó tumor residual infiltrante con bordes quirúrgicos libres de neoplasia con parametrios libres en las piezas de histerectomía, y la segunda de 57 años mostró tumor residual con invasión a la pared y localizado a 3 mm. de los bordes quirúrgicos de resección con lesión en ambos parametrios. La tercer paciente de 62 años recibió radioterapia pero no braquiterapia por presentar complicaciones gastrointestinales y se realizó histerectomía encontrando tumor residual con invasión a 1/3 de la pared uterina con parametrios y bordes libres con 2 ganglios con hiperplasia.

Una paciente de 39 años con adenocarcinoma escamoso de cérvix en etapa clínica Ib2 que recibió radioterapia y braquiterapia fue sometida a histerectomía y presentó tumor residual con bordes quirúrgicos libres y parametrios libres.

Siete casos no presentaron tumor residual de adenocarcinoma en las piezas quirúrgicas.

Solo un caso presento como complicación tardía fistula vesicovaginal. Una cirugía fue diferida ya que la paciente de 82 años presentó bradicardia posterior al bloqueo peridural.

Tabla I. Pacientes con adenocarcinoma de cervix, estadio, tratamiento y presencia de tumor residual (RT: radioterapia, BT: braquiterapia).

CASO	Edad	Estadio	Tratamiento	Tumor residual
1	46	IIb	RT + BT	Si
2	57	IIb	RT + BT	Si
3	58	IIb	RT + BT	-
4	62	IIb	RT	Si
5	39	Ib2	RT + BT	Si
6	44	IIb	RT + BT	-
7	37	IIb	RT + BT	-
8	40	IIb	RT + BT	-
9	82	Ib1	RT + BT	Difiere Cirugía
10	50	Ib1	RT + BT	-
11	63	IIb	RT + BT	-
12	61	IIb	RT + BT	-

DISCUSION

En nuestro hospital el adenocarcinoma con un 10% de frecuencia es el segundo tipo histológico más frecuente del carcinoma de cervix, y el carcinoma de células escamosas representa el 90% restante, lo que concuerda con lo descrito en el estudio de Shingleton y en la literatura de DiSaia (2, 3). En nuestra casuística no se observa el incremento de la incidencia del adenocarcinoma referido por Alfsen de un 20%, pero si la presentación en pacientes jóvenes (5). En los resultados de patología no se reporta la presencia de infección por virus del papiloma humano, como se señala por Uchiyama, Parker y Chargui (7, 8, 9).

La prevalencia de tumor residual en nuestro estudio es de 36%, a pesar de ser una población pequeña, no se encontró diferencia con lo referido en la literatura que es de un 33% (14). Encontrándose el 75% de los casos con tumor residual en estadio IIb por lo que la respuesta al tratamiento depende de la presencia de metástasis (16).

La única complicación tardía en nuestro estudio fue la fístula vesico-vaginal (10%) que es menor a lo referido para las modalidades terapéuticas como son la radioterapia, cirugía sola, o tratamiento combinado (18, 19).

Respecto al caso en el que se difirió la histerectomía, se valoró el riesgo-beneficio de la cirugía tomando en cuenta la etapa clínica de la paciente (Ib) y su edad (82 años) y contrastándolo con los resultados del estudio de Kasamatsu, el cual no presenta recurrencia con el tratamiento a base de radioterapia sola (13).

En base a nuestros hallazgos podemos concluir que no podemos recomendar como tratamiento la sola radioterapia en los casos de adenocarcinoma de cervix en estadios Ib y IIb, hasta no contar con una mayor casuística y evidencia, lo cual nos permitiera

establecer si se pudiera evitar la histerectomía en uno de estos estadios y confirmar lo descrito en la literatura, en que se propone para los casos de IIa y Ib. El pronóstico y tratamiento del adenocarcinoma de cervix depende del estadio de la enfermedad, grado de diferenciación y presencia de metástasis (16, 17).

BIBLIOGRAFIA

1. Restrepo H. E., González J. Epidemiología y control del cáncer del cuello uterino en América Latina y el Caribe. Bol. Saint Panam 1987; 102: 578-591
2. Shingleton H. M., Bell M. C., Femgen A. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix. Cancer, Nov. 1995; 15: 76(10 Suppl):1948-55.
3. P. J. DiSaia, W. T. Creasman. Oncología Ginecologica Clinica (2002). Ed. Mosby. pp 65-66.
4. Kaku T., Kamura T., Sakai K. Early Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. Gynecol Oncol. 1997; 65: 281-285.
5. Alfsen G. C. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. Cancer 2001; 92: 2471-2483.
6. Widrich T., Kennedy A. W., Myers T. M. Adenocarcinoma in situ of the Uterine Cervix: Management and Outcome. Gynecol Oncol. 1996; 61: 304-308.
7. Uchiyama M., Iwasaka T. Correlation between Human Papillomavirus Positivity and p53Gene Overexpression in Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. Gynecol Oncol. 1997; 65: 23-29.
8. Parker M. F., Arroyo G. F. Molecular Characterization of Adenocarcinoma of the Cervix. Gynecol Oncol. 1997; 64: 242-251.

9. Chargui R., Damak T. Prognostic factors and clinicopathologic characteristics of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J. Obstet Gynecol.* 2006; 194: 43-8.
10. Martel P, Connan L, Bonnet F. Cervical adenocarcinomas: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects in a 49 case-control study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. Feb 2000; 29(1):48-54.
11. Kligore LC, Helm CW. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Clin. Obstet Gynecol* 1990; 33: 863-71.
12. Goodman H., Buttlar C. A. Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: Prognostic Factors and Patterns of Recurrence. *Gynecol Oncol.* 1989; 33: 241-247.
13. Kasamatsu T., Okada S. Early Invasive Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: Criteria for Nonradical Surgical Treatment. *Gynecol Oncol.* 2002; 85: 327-332.
14. Poka R., Szluha K. Analysis of survival in stage Ib and IIa cervical cancer treated with or without preoperative local radiotherapy. *Eur. J. Gynecol Gynecol Oncol.* 1995; 16(3):208-11.
15. Perez C. A., Camel M. Randomized Study of Preoperative Radiation and Surgery or Irradiation Alone in the Treatment of Stage IB and IIA Carcinoma of the Uterine Cervix: Final Report. *Gynecol Oncol.* 1987; 27: 129-140.
16. Hopkins MP, Sutton P. Prognostic features and treatment of endocervical adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1987 May; 27(1):69-75.
17. Yamashita H., Nakagawa K. Comparasion between conventional surgeryand radiotherapy for FIGO stage I-II cervical carcinoma: A retrospective Japanese study. *Gynecol Oncol.* 2005; 97: 834-839.

18. Perez C. A., Camel M. Radiation Therapy Alone in the Treatment of Carcinoma of the Uterine Cervix: A 20-Year Experience. *Gynecol Oncol.* 1986; 23: 127-140.
19. Decker M. A., Burke II J. J. Completion hysterectomy after radiation therapy for bulky cervical cancer stage IB, IIA, and IIB: Complications and survival rates. *Am. J. Obstret Gynecol.* 2004. 191, 654-60.